

přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace (2). Účinek SNAC je časově omezen, závislý na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento unikátní efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Aby se variabilita absorpce co nejvíce snížila, měly by se tablety podávat samostatně ráno na lačno, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či brát jinou perorální medikaci.

Z farmakologického pohledu je důležité, že porucha renálních nebo jaterních funkcí nemá klinicky významný efekt na farmakokinetiku orálního semaglutidu (3, 4). Stejně tak přítomnost onemocnění horní části gastrointestinálního traktu (refluxní choroba, chronická gastritida) významně neovlivnila jeho vstřebávání a plazmatické koncentrace byly podobné jako u zdravých jedinců (5). Léčba blokátorem protonové pumpy omeprazolem vedla jen k nevýznamnému zvýšení absorpce orálního semaglutidu, což se nepovažuje za klinicky relevantní a není tedy nutná úprava dávkování (6). Společné podávání orálního semaglutidu spolu s levotyroxinem bylo provázeno mírným nárůstem hladin volného tyroxinu (7), a proto se v tomto případě doporučuje zvážit jejich monitorování (2). Je možné také zvážit časové úpravy dávkování obou preparátů, vzhledem k dlouhému poločasu tyroxinu se nabízí jej aplikovat v jinou denní dobu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky orálně podávaného semaglutidu patří (podobně jako u ostatních GLP-1 RA) gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmů a zvracení. Jsou většinou mírné nebo středně závažné a mají krátkou dobu trvání. K přerušení léčby vedly jen u 4 % pacientů (2). Snášenlivost lze zlepšit pozvolným zvyšováním dávek léků. Postupně tak dochází k toleranci gastrointestinálních potíží. Při použití semaglutidu s jinými perorálními antidiabetiky se zvyšuje riziko hypoglykemie. Závažná hypoglykemie byla pozorována zejména při podávání v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Vzácne byla hlášena akutní pankreatitida (< 0,1 %) či anafylaktická reakce.

Během fáze 2 klinického testování byly u pacientů s diabetem 2. typu zkoušeny různé dávky orálního semaglutidu (2). Léčba ved-

la k poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), který byl závislý na množství podávané látky (během 26 týdnů poklesl HbA_{1c} o 0,7 % až o 1,9 % versus o 0,3 % při podávání placeba) (8). Na základě optimálního poměru benefit / nežádoucí účinky byly pak vybrány tři dávky semaglutidu (3 mg, 7 mg a 14 mg/den) pro další testování v klinickém programu fáze 3. Ten byl pojmenován akronymem PIONEER (Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment).

Klinický program PIONEER

Klinický program PIONEER představuje soubor deseti klinických studií, ve kterých byla testována účinnost a bezpečnost orálního semaglutidu vůči placebu či komparátorům, tzn. jiným antidiabetikům u různých skupin nemocných s DM 2. typu – viz obrázek 1. Byly zastoupeny populace diabetiků v časně i pokročilé fázi choroby, nemocní se specifickými komplikacemi či zařazení jedinci pocházející pouze z japonské populace, neboť u asiátů ve srovnání s ostatními etniky bývá odlišný (často větší) účinek GLP-1 RA na pokles HbA_{1c} (9). Studie měly různý počet účastníků, největší zastoupení mělo klinické hodnocení PIONEER 6, které testovalo KV bezpečnost přípravku – viz dále.

Vliv orálního semaglutidu na pokles HbA_{1c} ve vybraných studiích vůči placebu, resp. vůči jiným komparátorům ukazuje obrázek 2. Je patrné, že větší redukce bylo dosaženo při vyšším dávkování, přičemž největší pokles byl zaznamenán u nemocných v časně fázi diabetu (PIONEER 1) (10). Ovšem i u nemocných v pozdějších fázích onemocnění, již léčených inzulinem (PIONEER 8) (11), či u jedinců se středně závažnou poruchou funkce ledvin (PIONEER 5) (12) byl zaznamenán významný efekt léčby. Orální semaglutid byl superiorní v redukci HbA_{1c} vůči sitagliptinu (PIONEER 3 a 7) (13, 14) i empagliflozinu (PIONEER 2) (15) a byl non-inferiorní vůči liraglutidu (PIONEER 4) (16). V porovnání s placebem (PIONEER 1, 5, 6, 8) (10, 11, 12, 17) i ve srovnání se sitagliptinem (PIONEER 3 a 7) (13, 14) a dokonce i s liraglutidem (PIONEER 4) (16) signifikantně více snížil tělesnou hmotnost nemocných – viz obrázek 3. Celkově byl přípravek dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako

Obr. 1. Klinický program PIONEER (Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment) (2)

Dieta a režimová opatření	PAD	Inzulin	Japonská populace
PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 8	PIONEER 9
vs placebo (dieta a režimová opatření) n=703, 26 týdnů	vs SGLT2i (Empa) (Met) n=822, 52 týdnů	vs placebo (inzulín ± Met) n=731, 52 týdnů	vs GLP-1RA (Lira)/placebo (dieta a režimová opatření) n=243, 52 týdnů
	PIONEER 3	Zvláštní populace	PIONEER 10
	vs DPP-4i (Sita) (1-2 PAD: Met ± SU) n=1864, 78 týdnů	PIONEER 5	vs GLP-1RA (Dula) (1 PAD: SU/TZD/ α-GI/SGLT2i) n=458, 52 týdnů
	PIONEER 4	vs placebo (středně těžká porucha funkce ledvin Met ± SU, inzulín) n=324, 26 týdnů	
	vs GLP-1RA (Lira)/placebo (1-2 PAD: Met ± SGLT2i) n=711, 52 týdnů	PIONEER 6	
	PIONEER 7	vs placebo (studie KV bezpečnosti, Met ± SGLT2i, ± inzulín) n=3184, >122 MACE	
	flexibilní dávkování vs DPP-4i (Sita) (1-2 PAD: Met, ± SU, TZD, SGLT2i) n=504, 52+52 týdnů		

SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kontransportéru typu 2 (glifloziny), DPP-4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy typu 4 (gliptiny), GLP-1RA – glucagon like peptide-1 receptoroví agonisté, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – liraglutid, Dula – dulaglutid, Met – metformin, SU – deriváty sulfonylurey, TZD – thiazolidindiony, PAD – perorální antidiabetika, α-GI – inhibitory alfa-glukosidázy